

# El retinoblastoma: su tratamiento y resultados obtenidos en el Hospital Nacional de Niños

*Dr. F. Lobo\**

*Dra. M. Norza\*\**

*Dr. J. Guerrero\*\*\**

*Dra. I. García\*\*\*\**

*Dra. M. Vargas\*\*\*\*\**

*Dr. J. Vargas\*\*\*\*\**

## INTRODUCCION

El retinoblastoma es un tumor originado en la retina, propio del recién nacido, detectándose en dos tercios de los casos antes de 3 años y raramente después de los 10 (1). En E.E.U.U. la incidencia es de 1 en 322.000 menores de 15 años y en nuestro país se presentan aproximadamente tres casos nuevos por año (2-3). Aproximadamente 2/3 de los casos son unilaterales, sin embargo, un 5% pueden presentar eventualmente un tumor separado en la retina opuesta (4).

Los reportes de sobrevida en grandes series muestran porcentajes elevados que van del 84 al 90% siendo los factores que influyen sobre la misma, la edad del niño, la extensión del tumor, el ingreso, la unilateralidad y el tratamiento, el cual se ha basado en la cirugía, radiación y, ocasionalmente, quimioterapia sistémica (5,6).

En Costa Rica no se había hecho, hasta ahora, ningún estudio sobre el tratamiento y

los resultados obtenidos en niños con este tipo de tumor.

Desde 1970, el grupo de Oncología y Hematología del Hospital Nacional de Niños estableció un protocolo de tratamiento para estos pacientes, siendo el objetivo de este reporte evaluar los resultados obtenidos en 31 casos: 22 de ellos a quienes se les aplicó el tratamiento establecido en relación al estadio y localización del tumor al ingreso con cirugía, cobaltoterapia y/o quimioterapia y/o crioterapia o fotocoagulación y 9 que no recibieron terapia adecuada por diferentes razones y que se incluyeron en el estudio para efectos comparativos.

## MATERIAL Y METODOS

Entre enero de 1970 y agosto de 1981 se diagnosticaron y trataron 31 niños con retinoblastoma, siendo unilateral en 18 y bilateral en 13, diecisiete eran del sexo femenino, catorce del masculino con una relación de 1.2:1. Las edades se encontraban entre uno y 96 meses, con una media de 28 y un 45% entre los menores de 2 años (cuadro 1). El sitio de procedencia de los pacientes se muestra en el cuadro 2.

Todos fueron evaluados a su ingreso por el servicio de Oftalmología, habiéndose efectuado enucleación de un ojo en los 18

---

\* Jefe, Servicio Oncología

\*\* Residente, Servicio Oncología

\*\*\* Jefe, Servicio de Oftalmología

\*\*\*\* Asistente, Servicio de Oncología

\*\*\*\*\* Asistente, Servicio de Oftalmología

\*\*\*\*\* Servicio de Patología

Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", San José, Costa Rica.

casos unilaterales y en 6 de los bilaterales y de ambos en los otros 7 casos, dos de los cuales sufrieron la segunda intervención al año y 3 años después de la primera enucleación.

La decisión entre la conservación o enucleación del ojo fue hecha por el oftalmólogo. Las piezas anatómicas fueron estudiadas en el departamento de Patología del Hospital, clasificándose la extensión del tumor de I a IV (cuadro 3).

En los bilaterales el ojo conservado se evaluó clínicamente por observación oftalmológica y para efectos de clasificación y tratamiento se utilizó el estadio del ojo más afectado.

El tratamiento, además de la enucleación incluyó cobaltoterapia, a dosis de 3.500 a 4.000 rads. como dosis total a órbita y quimioterapia intravenosa con ciclofosfamida (CFM) a 400 mg/m<sup>2</sup>, vincristina (VCR) 1.5 mg/m<sup>2</sup> en E II-III. El methotrexate (Mxate) intrarraquídeo (I.R.) y la Adriamicina (Adria) iv se utiliza en los E: III y IV. En los casos bilaterales enucleados unilateralmente se aplicó crioterapia y/o fototerapia, determinándose el tipo de aplicación según las características del tumor. Los pacientes se han controlado en el Servicio de Oncología y Oftalmología durante un período de 12 a 126 meses.

## RESULTADOS

El 29% provenían de las provincias de San José y Alajuela, respectivamente y 4 pacientes (13%), aparentemente sin relación de parentesco, de la zona de Guápiles; el resto de las otras provincias del país.

Un 84% fue diagnosticado como retinoblastoma al examen oftalmológico, un 10% como glaucoma y en dos casos como desprendimiento de retina y queratoconjuntivitis, respectivamente, lo que retrazó el inicio del tratamiento. Sólo una paciente, con localización bilateral, tenía antecedentes de enucleación unilateral por retinoblastoma en su abuela paterna y en su padre, en ninguno de los otros casos se encontró antecedente familiar. En los 18 casos unilaterales se practicó enucleación del ojo derecho en 10 y del izquierdo en 8, estableciéndose que 2 se encontraban en E I, 6 en E II, 6 en E III y 4 en E IV.

Trece pacientes recibieron tratamiento de acuerdo al esquema del cuadro 3; 10 se encuentran vivos con un período de seguimiento de 12 a 96 meses y en remisión completa. Dos niños con tumor en E III y uno en E IV fallecieron entre 6 y 10 meses después del diagnóstico por metastásis o infiltración cerebral. En 5 niños de este grupo no se practicó el tratamiento completo, 3 en E III y 2 en E IV, de los cuales fallecieron los 2 últimos y uno en E III; los 2 pacientes que sobreviven por 10 años, recibieron cobaltoterapia post enucleación únicamente. De los 18 pacientes del grupo con localización unilateral sobreviven el 60% en remisión completa con un promedio de duración de la misma de 63 meses. En los 13 con localización bilateral se enucleó el ojo más infiltrado en 6: 3 izquierdos y 3 derechos. El estadio era I en 2 pacientes, II en 3 y uno en IV. Cinco pacientes recibieron irradiación y crio y/o fototerapia al ojo con tumor residual y quimioterapia de acuerdo al esquema, encontrándose vivos con una función aceptable del ojo. El paciente en E IV falleció a los 7 meses sin recibir tratamiento completo. La sobrevida ha sido de 24 a 84 meses con promedio de 53 y sólo un paciente presenta catarata, como complicación tardía a los 5 años de la irradiación.

Siete pacientes con localización bilateral sufrieron enucleación de ambos ojos; 4 recibieron tratamiento según el esquema, 3 viven en remisión con períodos de sobrevida que van de 36 a 80 meses, el cuarto falleció por infiltración del sistema nervioso central a los 12 meses de iniciado el tratamiento. De los otros 3 niños, dos de los cuales fueron enucleados 12 y 36 meses después de la primera intervención 2 han fallecido y una se encuentra en tratamiento y con recaída local orbitaria (cuadro 4).

De los 31 pacientes analizados han fallecido 10 (32%), 6 de los cuales no fueron tratados adecuadamente, el tiempo de sobrevida de estos pacientes fue de 7 a 43 meses con promedio de 12, seis de ellos eran de localización unilateral y 4 bilateral. La causa de muerte fue debida a metastásis cerebrales en 6 casos, a pulmón y hueso en otros 2 casos y desconocida en 2. El estadio de los pacientes fallecidos era III en 4 pacientes y IV en 6.

Veintiún pacientes sobreviven, uno de ellos con recaída en órbita a los 48 meses del tratamiento, los otros 20 están en remisión completa.

Las curvas de sobrevida total del grupo muestran que, sin tomar en cuenta el tratamiento y el estadio, a los 5 años sobrevive un 47%. Las curvas de sobrevida de los pacientes con localización uni o bilateral son semejantes y no hay diferencia estadística entre ellas. Figura 1.

Comparando las curvas proyectadas de sobrevida de los 22 pacientes que recibieron un tratamiento completo con la de los 9 que no lo recibieron o fue incompleto, los primeros tienen, a los 5 años, 67% de sobrevivientes y los segundos 15% (p 0.001) Figura 2.

Esta diferencia se aprecia en las curvas relacionada con la edad en las que el 80% de los menores de 2 años y solamente el 20% de los mayores de esa edad alcanzan los 5 años de sobrevida. Figura 3.

## DISCUSION

El retinoblastoma es un tumor relativamente raro que puede ser hereditario, transmitiéndose en forma dominante autosómica o aparece en forma esporádica como mutación (7). En nuestros pacientes sólo un 3% manifestó historia de tumor en su padre, en el resto los antecedentes fueron negativos como ha sido reportado (8). La frecuencia de mutación esporádica ocurre en uno por 30.000; pero debido a que los sobrevivientes pueden transmitirlo en forma autosómica dominante, la incidencia en los países desarrollados ha aumentado a uno por cada 14.000 nacimientos (9,10). Las posibilidades de curación han aumentado de menos de 25% a principios de siglo, a casi el 90% en nuestros días (11), aunque en los países subdesarrollados y entre las minorías discriminadas de los países desarrollados la mortalidad es alta. Así, en E.E.U.U., la mortalidad entre los negros es dos y medio veces mayor que en los blancos (1). El diagnóstico temprano del retinoblastoma por medio del examen oftalmológico seguido de una terapia apropiada salva la vida y previene la pérdida de la visión en la mayoría de los sobrevivientes; sin embargo, en nuestro medio el diagnóstico se hace tardíamente, como se ve en el porcentaje del 55% de pacientes

mayores de 2 años en nuestro grupo y en un caso hasta la edad de 8 años. La evaluación de la extensión del tumor se realiza por medio de la oftalmoscopia indirecta y del examen histológico del globo ocular enucleado (11); sin embargo, en nuestro medio, la falta de algunos elementos de diagnóstico oftalmológico impidieron realizar una terapia adecuada y obligaron a efectuar enucleación en los estadios I y II. Así, la enucleación del ojo afectado en los bilaterales con irradiación a órbita en los estadios III y IV ha sido el tratamiento de elección hasta hace algunos años (5); sin embargo, actualmente impera una terapia quirúrgica menos agresiva en los estadios I y II. Bedford (12) ha utilizado cirugía sólo en 31 casos de 139 y emplea irradiación, obteniendo largas sobrevidas en el 92% de los pacientes con conservación de la visión; sin embargo, la irradiación produce complicaciones a corto y largo plazo, como la catarata (13), que sólo se presentó en el 3% de nuestros pacientes. La foto y crioterapia en los tumores en E I (11,12) ha sido empleada con resultados aceptables, basándose en la destrucción del flujo vascular al tumor y la regresión subsecuente.

Lorsdale y col. (14) han utilizado ciclofosfamida y vincristina con resultados satisfactorios en pacientes con metástasis y el metotrexate se ha empleado por vía intrarraquídea sólo y con radioterapia en casos de infiltración a sistema nervioso central (11); en el grupo de nuestros pacientes que recibió quimioterapia, la sobrevida proyectada ha sido de 60 meses en 67%; sin embargo, ninguno de los pacientes que presenta infiltración a sistema nervioso respondió a la misma; la infiltración del nervio óptico más allá de la lámina cribosa está en relación con una alta mortalidad, lo mismo que la infiltración de coroides y las metástasis distales; sin embargo, uno de nuestros pacientes con infiltración a órbita tiene una larga sobrevida en remisión. A pesar de eso, los pacientes en estadio III y IV presentaron mal pronóstico. Los resultados en la sobrevida de nuestra serie son inferiores a los de otras series publicadas (11,13) y la calidad de la misma, debido a la ceguera en los casos bilaterales que es de 19%, no es satisfactoria.

Un diagnóstico temprano es esencial para

obtener una mayor sobrevivencia, como muestra la curva en los menores de 2 años en relación con los mayores de esa edad, y el tratamiento coordinado entre los oftalmólogos es básico para poder conservar la visión de los ojos afectados. La evaluación oftalmológica temprana puede determinar la práctica de un tratamiento conservador que permita la funcionalidad del ojo empleando la radioterapia, la crio o fototerapia y la quimioterapia múltiple profiláctica que en los pacientes con tumor bilateral, en los que sólo se enucleó un ojo, ha permitido una visión aceptable del ojo residual; sin embargo, en los estadios III y IV la enucleación se debe efectuar.

El seguimiento de los pacientes curados permite detectar en forma temprana los nuevos casos en sus descendientes y los tumores, que como el osteosarcoma, se presentan en pacientes con retinoblastoma (15).

Debe establecerse una relación entre el grupo de tratamiento con centros de rehabilitación y psicoterapia para ofrecer un mejor futuro a los pacientes curados y ampliar los conocimientos sobre la transmisión genética durante su seguimiento.

## BIBLIOGRAFIA

1. Altman, A.J. and Schuvartz, A.D.: Malignant diseases of infancy childhood and adolescence. W.B. Saunders Company, 1978.
2. Informe estadístico del Ministerio de Salud Pública. Registro Nacional de Cáncer. San José, Costa Rica.
3. Pendergrass, T.W. and Davis, S.: Incidence of retinoblastoma in the United States. Arch. Ophthalmol. 98: 1204-1210, 1980.
4. Tapley, N.V. and Tretter, P.: Retinoblastoma. Clinical Pediatric Oncology. Sutow, W.W.; Vietti, T.J. and Fernbach, D.J. Mosby Co. 411-429, 1973.
5. Ellsworth, R.M.: Treatment of retinoblastoma. Am. J. Ophtal. 66: 674-679. 1974.
6. Thompson, R.W., Small, R.C. and Stein, J.J.: Treatment of retinoblastoma. A.J.R. 114: 16-23, 1972.
7. Letson, R.D. and Ramsay, N.K.C. and Desnick R.J.: Factors for improved genetic counseling

for retinoblastoma based on a survey of 55 families. Am. J. Ophtal. 87: 449-459, 1979.

8. Jensen, R.C. and Miller, R.W.: Retinoblastoma epidemiologic characteristics. New Engl. J. Med. 285: 307-311, 1971.
9. Bolande, R.P.: Neoplasia of early life and its relationships to teratogenesis. Perspectives in Pediatric Pathology 3: 145-183, 1976.
10. Knudson A.G. Jr.: A.G.Jr. Retinoblastoma: A prototypic hereditary Neoplasm. Sem. Oncol. 5: 57-60, 1978.
11. Howarth, C.; Meyer, D.; Hustu, O.; Johnson, N.; Shauks, E. and Pratt, Ch.: Stage related combined modality treatment of retinoblastoma. Results of a prospective study. Cancer 45: 851-859, 1980.
12. Bedford, M.A.: Treatment of retinoblastoma. Arch. Ophthalm. 31: 2-32, 1975.
13. Freeman, C.R.; Esseltine, D.L.; Whitehead, V.M.; Chevalier, L. and Little, J.M.: Retinoblastoma the care for radiotherapy and for adynvant chemotherapy. Cancer 46: 1913-1918, 1980.
14. Landsdole, D., Berry, D.H.; Holcomb, T.M., Nora, A.H.; Sullivan, M.P.; Thurman; W.G. and Vietti, T.J.: Chemotherapeutic trials in patients with metastatic retinoblastoma. Cancer Chemother. Pep. 52: 631, 1968.
15. Schimke, R.N.; Lowman, J.T.; Cowan, G.A.B.: Retinoblastoma and osteogenic sarcoma in siblings. Cancer 34: 2077-2079, 1974.

### Cuadro 1 RETINOBLASTOMA Aspectos generales de los pacientes

Número de pacientes: 31  
Sexo: Femenino 17, Masculino 14, R: 1.2:1

Edad (meses)	Nº casos	Unilateral	Bilateral
6 m.	4	2	2
6-12	5	2	3
12-24	5	2	3
24-36	9	6	3
36-48	4	2	2
48-60	3	3	0
96 m.	1	1	0
	31	18	13

**Cuadro 2  
RETINOBLASTOMA**

Lugar de procedencia	Nº casos
San José	9
Alajuela	8
Limón	4
Puntarenas	2
Guanacaste	2
Heredia	1
Nicaragua	1

**Cuadro 3  
ESTADIOS Y TRATAMIENTO**

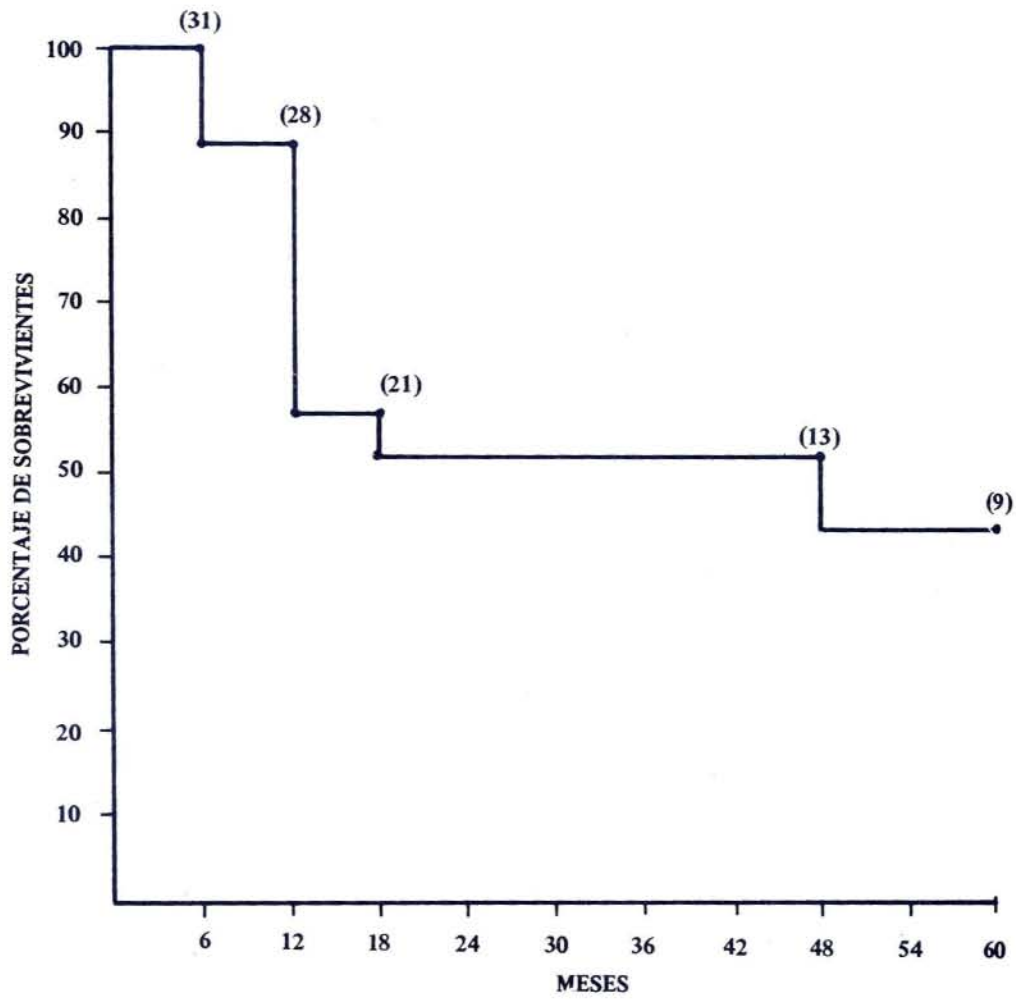
<b>Estadio I.</b> Enfermedad confinada al globo ocular.
a. Uni o multifocal de uno a dos cuadrantes
b. Uni o multifocal con más del 50% de la retina incluida.
<i>Tratamiento:</i> Enucleación.
<b>Estadio II.</b> Enfermedad confinada al globo ocular.
a. Uni o multifocal con infiltración a vitrio y pupila.
b. Uni o multifocal con extensión a coroides y/o venas emisarias.
<i>Tratamiento:</i> Enucleación
a. Cobaltoterapia
b. Cobaltoterapia y/o quimioterapia.
<b>Estadio III.</b> Extensión extraocular.
a. Nervio óptico.
b. Orbiça.
<i>Tratamiento:</i> Enucleación.
a. Cobalto y/o quimioterapia iv-IR
b. Cobalto y quimioterapia iv-IR
<b>Estadio IV.</b> Metástasis distales.
<i>Tratamiento:</i> Enucleación
Quimioterapia <del>IV</del> - IR
Cobalto (optativa)

IV: Intravenosa  
IR: Intrarraquídeo

**Cuadro 4  
ESTADIO Y CONDICION ACTUAL**

Casos unilaterales			
Estadio	Nº pacientes	Fallecidos	Vivos
I	2	0	2
II	6	0	6
III	6	3	3
IV	4	3	1
Total	18	6	12
Casos bilaterales con enucleación unilateral			
I	2	0	2
II	3	0	3
III	0	0	0
IV	1	1	0
Total	6	1	5
Casos bilaterales con enucleación bilateral			
I - II	1	1	0
I - IV	1	1	0
II - III	3	2	11
II - II	2	0	2
Total	7	4	3

Figura 1  
RETINOBLASTOMA  
Curva de Sobrevida Total



H.N.N. Oncología  
1981

Figura 2  
**RETINOBLASTOMA**  
 Curvas de Sobrevida de Pacientes Tratados y No Tratados

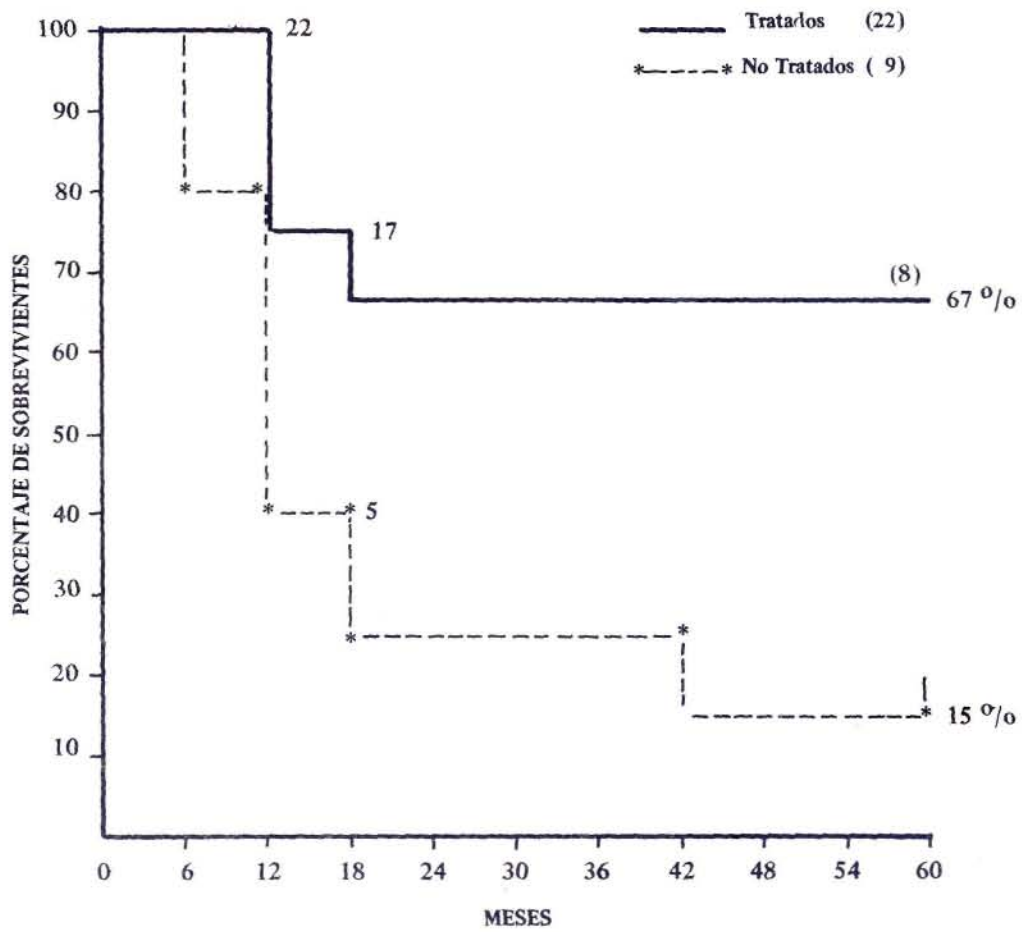


Figura 3  
**RETINOBLASTOMA**  
 Curva de Sobrevivencia según Edad

